

(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(11) DE 3544409 A1

(51) Int. Cl. 4:  
**C07C 143/78**  
A 61 K 31/18

DE 3544409 A1

(21) Aktenzeichen: P 35 44 409.6  
(22) Anmeldetag: 16. 12. 85  
(43) Offenlegungstag: 16. 10. 86

Behördeneigentum

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)  
21.12.84 DD WP C 07 C/271 462-8

(71) Anmelder:  
VEB Fahlberg-List Chemische und pharmazeutische  
Fabriken, DDR 3013 Magdeburg, DD

(72) Erfinder:  
Schewe, Tankred, Prof. Dr.sc.nat., DDR 1140 Berlin,  
DD; Rapoport, Samuel Mitja, Prof. Dr.Dr., DDR 1110  
Berlin, DD; Beger, Jörg, Prof. Dr., DDR 9200  
Freiberg, DD; Kühn, Hartmut, Dr., DDR 1144 Berlin,  
DD; Binte, Hans-Joachim, Dr., DDR 9200 Freiberg,  
(verstorben), DD; Slapke, Jürgen, Dr., DDR 1100  
Berlin, DD

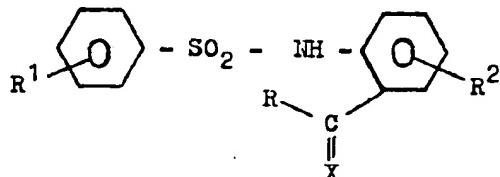
(54) 2-Arylsulfonamido-benzo- und acetophenone und deren Oxime, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre  
Verwendung in Arzneimitteln

2-Arylsulfonamido-benzo- und acetophenone und deren  
Oxime, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung  
in Arzneimitteln.

Die Erfindung betrifft neue 2-Arylsulfonamido-benzo- und  
acetophenone und deren Oxime, Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung und ihre Anwendung in pharmazeutischen Zusam-  
mensetzungen.

Die ernungsgemäßen Verbindungen der Formel I

kungen, des Bluthochdruckes im großen und kleinen Kreis-  
lauf sowie der Thrombose geeignet.



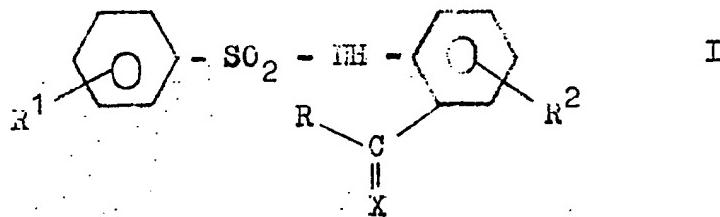
sind biologisch gut verträgliche Hemmstoffe der Lipoxygenase- und Cyclooxygenasereaktion und zeichnen sich durch pharmakologisch wertvolle, insbesondere durch antiasthmatische, antiallergische, antiphlogistische, antihypertensive, spasmolytische, antirheumatische und antithrombotische Eigenschaften aus und sind in der Human- und Veterinärmedizin für die Anwendung in der Therapie des Asthma bronchiale, allergischer Erkrankungen, entzündlicher und rheumatischer Erkrankungen verschiedener Art von mit glattmuskulären Spasmen einhergehenden Erkrankungen.

ORIGINAL INSPECTED

DE 3544409 A1

## Patentanspruch:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-Arylsulfonamido-benzo- oder -aceto-phenonen und/oder deren Oximen der allgemeinen Formel (I),



worin bedeuten:

R Methyl oder Phenyl oder p-substituiertes Phenyl

R<sup>1</sup> C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Alkoxy, Amino- oder Acylamino, Wasserstoff

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, NO<sub>2</sub> oder NHR<sup>3</sup>, wo R<sup>3</sup> für Wasserstoff, einen Acyl- oder Arylsulfonylrest steht,

X O oder NOR<sup>4</sup>, wo R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, Aralkyl, COR<sup>5</sup> oder CONHR<sup>5</sup> steht und R<sup>5</sup> aliphatische oder aromatische Reste sind

als Wirkstoff.

2. 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim  
 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim  
 2-(p-Ethylbenzen sulfonamido)-acetophenon  
 2-(p-Ethylbenzen sulfonamido)-acetophenon-oxim  
 2-(p-Pentoxybenzen sulfonamido)-benzophenon  
 2-(p-Pentoxybenzen sulfonamido)-benzophenon-oxim  
 2-(p-Dodecyloxybenzen sulfonamido)-benzophenon  
 2-(p-Dodecyloxybenzen sulfonamido)-benzophenon-oxim  
 2-(p-Methoxybenzen sulfonamido)-acetophenon  
 2-(p-Methoxybenzen sulfonamido)-acetophenon-oxim  
 2-(p-Acetaminobenzen sulfonamido)-benzophenon  
 2-(p-Acetaminobenzen sulfonamido)-benzophenon-oxim  
 2-(p-Toluensulfonamido)-5-chlor-benzophenon  
 2-(p-Toluensulfonamido)-5-chlor-benzophenon-oxim  
 2-(p-Methoxybenzen sulfonamido)-5-nitro-benzophenon-oxim  
 2-(p-Decyloxybenzen sulfonamido)-benzophenon-oxim

3. Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder Verbindungen nach Anspruch 2 als univerte Lipooxygenase- und Cyclooxygenasehemmer.
4. Mittel zur Behandlung aller Formen des Asthma bronchiale, der asthmoiden Bronchitis und des obstruktiven Lungenemphysems sowie aller übrigen bronchokonstriktorischen Zustände, gekennzeichnet durch den Gehalt eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
5. Mittel zur Behandlung aller allergischen Erkrankungen, insbesondere atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Urticaria, Angiooedem, Kontaktdermatitis, allergische Konjunktivitis und allergische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, gekennzeichnet durch den Gehalt eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
6. Mittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere solchen, bei denen die herkömmlichen Antiphlogistika, deren Angriffspunkt nicht die Lipooxygenase ist, ungenügende therapeutische Effekte zeigen, insbesondere bei purulenten Entzündungen sowie bei rheumatischen und arthritischen Erkrankungen, gekennzeichnet durch den Gehalt eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
7. Mittel zur Behandlung aller Formen der Thrombose, insbesondere der Thrombophlebitis, und bei Thromboseprophylaxe bei chronisch-ischämischer Herzkrankheit, Nachbehandlung bei Myokardinfekt, chronisch-rezidivierender Thrombose und chronischer Thrombophlebitis, gekennzeichnet durch den Gehalt eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
8. Mittel zur Verwendung als antiartherosklerotische, herzkreislaufrotektive, gastroprotektive oder antimetastatische Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
9. Mittel zur Behandlung aller Formen des arteriellen Hochdrucks, insbesondere auch des arteriellen Hochdrucks im Lungenkreislauf, gekennzeichnet durch den Gehalt eines

- oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
10. Mittel zur Verwendung als Spasmolytika zur Behandlung spastischer Zustände der glatten Muskulatur verschiedener Genese, insbesondere in verschiedenen Abschnitten des Verdauungs- und Urogenitaltraktes sowie der Blutgefäßmuskulatur, gekennzeichnet durch den Gehalt eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 oder 2.
  11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem der traditionellen antiallergischen, antiasthmatischen, antiphlogistischen, antihypertensiven, antispasmolytischen, antiarteriosklerotischen, herzkreislauf-protectiven, antimetastatischen und antithrombotischen Wirkstoffen.
  12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in einfacher Weise ein 2-Amino-benzophenon oder ein 1-(2-Aminophenyl)-ethanon-(1), ein substituiertes Benzensulfonylhalogenid und eine flüssige organische Base oder die Lösung einer organischen Base in einem indifferenten Lösungsmittel zusammen gibt und in einem verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur miteinander zum Sulfonamido-keton reagieren läßt und dieses in bekannter Weise in Anwesenheit eines basischen Stoffes, vorzugsweise Kaliumacetat oder Pyridin, mit Hydroxylaminhydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel, vorteilhaft in Ethanol oder einem niederen Alkylglycol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C zum Oxim umsetzt.
  13. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, oder Verbindungen nach Anspruch 2, gegebenenfalls zusammen mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt werden.

Titel der Erfindung

2-Arylsulfonamido-benzo- und -acetophenone und deren Oxime, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue 2-Arylsulfonamido-benzo- und -acetophenone sowie die aus ihnen erhältlichen Oxime, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung in pharmazeutischen Zubereitungen. Die Verbindungen als solche und sie enthaltende pharmazeutische Mittel zeigen wertvolle pharmakologische, insbesondere antiasthmatische, antiallergische, antiphlogistische, antihypertensive, spasmolytische, antirheumatische und antithrombotische Eigenschaften und sind in der Human- und Veterinärmedizin für die Anwendung in der Therapie des Asthma bronchiale und anderer allergischer Erkrankungen, von entzündlichen und rheumatischen Erkrankungen verschiedener Art sowie der Thrombose und von Herz-Kreislauferkrankungen geeignet.

Charakteristika der bekannten technischen Lösungen

2-Amino-benzophenone und 1-(2-Aminophenyl)-ethanone-(1) als Ausgangsketone für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind seit langem bekannt und ihre Synthesen beschrieben (z. B. H.J. Scheifele Jr. u. D.F. De Tar in Org. Synthesen 32, 8 (1952) oder Coll. Vol. IV, 34 (1963); J. Mouzin, H. Cousse, J.M. Autin, Französ. Pat. FR 2476070 (1980); G.T. Morgan u.

- 2 -  
5.

J.E. Moss, J. Soc. Chem. Ind. 42, T 461 (1923); W.S. Emerson et. al., J. Am. Chem. Soc. 69, 706 (1947)). In den letzten Jahren hat die Zahl solcher im aromatischen Ring unterschiedlich substituierter Amino-ketone infolge ihrer zunehmenden Bedeutung als Vorprodukte für Pharmaka stark zugenommen. Weniger variationsreich hinsichtlich ihrer Reste sind die an der Aminogruppe durch Acylierung mit Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten hergestellten Carbonsäureamid-Verbindungen (z.B. Beilstein XIV, Syst. Nr. 1873, Schweiz. Pat. 581606 (1967). Erst vor kurzer Zeit wurden einige Sulfonamido-ketone und deren Oxime beschrieben, die als selektive Extraktionsmittel zur Gewinnung von Metallen aus wässrigen Lösungen verwendet werden (US-Pat. 4160807 (1978)). Über eine Anwendung der erfindungsgemäßen neuen Ketone und Oxim-Verbindungen als Pharmaka in der Human- und Veterinärmedizin wurden keinerlei Angaben gefunden.

Unter den bisher bekannten entzündungshemmenden Pharmaka mit Nichtsteroidnatur ("non-steroidal antiphlogistic drugs") sind keine befriedigenden Mittel bekannt, deren Wirkungsweise auf der gleichzeitigen Hemmung des Lipoxygenase- und Cyclooxygenaseweges der Arachidonsäurekaskade beruht. Ein solches Wirkprinzip ist jedoch für die entzündungshemmenden Eigenschaften eines Arzneimittels von entscheidender Bedeutung. Entsprechende Verbindungen sind entweder systemisch nicht wirksam (z.B. Nordihydroguajaretsäure, 5,8,11,14-Icosatetrainsäure und deren Analoga) oder infolge zu hoher Toxizität in pharmazeutischen Zubereitungen nicht verwendbar (z.B. Benoxaprofen, BW 755C und verwandte Pyrazolinderivate). Die erfindungsgemäßen neuen Oxime weichen in ihrer chemischen Struktur grundlegend von allen bisher bekannten Inhibitoren der Arachidonsäurekaskade ab. Sie weisen nicht die unerwünschten Nebenwirkungen der Steroide (z.B. Prednisolon, Dexamethazon) auf und zeigen in toxikologischen Tierexperimenten eine außerordentlich hohe Verträglichkeit. Alle bisher im therapeutischen Einsatz befindlichen nicht-steroidalen Antiphlogistika sind ausschließlich Hemmstoffe der Cyclooxygenase (Indometacin, Sulfinac, Acetylsalicylsäure u.a.), die ebenfalls einige unerwünschte Nebenwirkungen, wie

6.

z.B. die ulcerogene (magengeschwürfördernde) zeigen, wohingegen für lipoxygenasehemmende Verbindungen die gegenteiligen, d.h. gastroprotektive Eigenschaften bekannt sind.

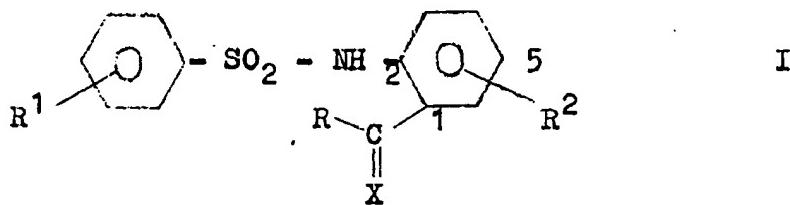
#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von pharmazeutischen Zubereitungen mit pharmakologisch wertvollen, insbesondere antiasthmatischen, antiallergischen, antiphlogistischen, antirheumatischen, antihypertensiven, spasmolytischen, antithrombotischen und kardioprotektiven Eigenschaften.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung von neuen 2-Arylsulfonamido-benzo- und -acetophenonen und deren Oximen mit antiasthmatischen und weiteren pharmakologisch wertvollen Eigenschaften, die auf der gleichzeitigen Hemmung der Lipoxygenase und der Cyclooxygenase beruhen sowie von Verfahren zu ihrer Herstellung.

Es wurde gefunden, daß 2-Arylsulfonamido-benzo- und -acetophenone sowie deren Oxime der allgemeinen Formel I



worin bedeuten:

R Me oder Ph oder p-substituiertes Phenyl;

R¹ C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Alkoxy; Amino- oder Acylamino; Wasserstoff

R² Wasserstoff, Halogen, NO<sub>2</sub> oder NHR<sup>3</sup>, wo R<sup>3</sup> für Wasserstoff, einen Acyl- oder Arylsulfonylrest steht;

X O oder NOR<sup>4</sup>, wo R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, Aralkyl, COR<sup>5</sup> oder CONHR<sup>5</sup> steht und R<sup>5</sup> aliphatische oder aromatische Reste sind,

pharmakologisch wertvolle, insbesondere antiasthmatische, anti-allergische, entzündungshemmende und antithrombotische Eigenschaften besitzen und als wirksame Bestandteile von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können.

Es wurde weiterhin gefunden, daß ein Verfahren zur Herstellung von Sulfonamido-ketonen und deren Oxim-Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch gekennzeichnet ist, daß man die nach bekannten Vorschriften leicht zugänglichen substituierten Methyl- oder Phenyl-(2-amino-phenyl)-ketone mit geeigneten Sulfonylhalogeniden umsetzt. Gemäß einer bevorzugten sehr einfachen Verfahrensweise werden das Methyl- oder Phenyl-(2-aminophenyl)-keton und ein geeignetes substituiertes Benzensulfonylchlorid zusammen in einer organischen Base oder der Lösung einer organischen Base in einem indifferenten organischen Lösungsmittel in einem verschlossenen Kolben für 12 - 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach wenigen Minuten setzt eine meist schwache exotherme Reaktion ein. Im allgemeinen ist eine Kühlung nicht notwendig. Das Reaktionsgemisch kann gegebenenfalls zusätzlich für 15 - 30 Minuten auf 60 - 80°C erhitzt werden. Nach der angegebenen Zeit ist eine klare oder eine ausgefallenes Pyridiniumsalz enthaltende Reaktionsmischung entstanden, die zweckmäßig auf Eis gegossen wird. Das gebildete feste Sulfonamido-keton kann dann durch Absaugen gewonnen und durch Umkristallisation gereinigt werden. Die als Ausgangsmaterial eingesetzten substituierten Benzen-sulfonylchloride können in bekannter Weise aus den entsprechenden Alkyl- bzw. Alkoxybenzenen mit Chlorsulfonsäure hergestellt werden. Die Sulfonamido-oxime werden dadurch erhalten, daß man ein entsprechendes Sulfonamido-keton, ein Hydroxylaminsalz, vorzugsweise Hydroxylamin-hydrochlorid und einen basischen Stoff, insbesondere Kalium- oder Natriumhydroxid, Kalium- oder Natriumacetat, Natriumformiat, Piperidin, Pyridin, Morpholin, N-Methyl-piperazin, Diethanolamin u.e. in einem organischen Lösungsmittel,

z. B. in niederen aliphatischen Alkoholen bzw. Glycolen, Acetonitril, Dioxan, jedoch vorzugsweise in Ethanol oder in deren Gemischen mit Wasser, unter Rückflußkühlung 0,5 - 4 Stunden erhitzt, wobei im Temperaturbereich von 50 - 150°C gearbeitet wird. Durch Verdampfung des Lösungsmittels gegebenenfalls im Vakuum und durch Zugabe von Wasser oder durch direkte Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch kann das Oxim erhalten werden. Die Oxime der Sulfonamido-benzophenone fallen stets als Gemische aus dem anti- und dem syn-Isomeren an.

Nach diesem Verfahren konnten viele neue, in der Literatur bisher nicht beschriebene und hinsichtlich Elementaranalyse, Schmelzpunkt sowie durch IR- und NMR-Spektren charakterisierte Ketone und Oxime erhalten werden, von denen eine Auswahl in den Tabellen 1 a und 1 b aufgeführt ist. Diese in den Tabellen und Beispielen enthaltenen Verbindungen illustrieren die vorhandenen Möglichkeiten und schränken diese nicht etwa ein.

Tabelle 1a: Substituierte 2-Benzensulfonamidophenylketone (Formel I; X = O)

Name	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Fp	°C	Ausbeute	R	<sup>1</sup> H-NMR-Daten (in CDCl <sub>3</sub> , HMDS)			
								% d.	Th.		
2-(p-Ethylbenzensulfonamido)acetophenon	Me	Et	H	125-28	80	2,45s	1,10t	-	2,56qu	6,8-7,8 m	11,37(s)
2-(p-Methoxybenzensulfonamido)acetophenon	Me	MeO	H	135	90	2,45s	-	-	3,70s	6,6-7,8 m	11,35(s)
2-(p-Pentoxybenzensulfonamido)benzophenon	Ph	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	H	94-95	80	-	0,83t 1,0-3,70t 1,8m	6,5-7,8 m	9,89(s)		
2-(p-Dodecyloxybenzen-sulfonamido)benzophenon	Ph	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> O	H	64-65	70	-	0,78t 1,18 3,70t (s)	6,5-7,8 m	9,85(s)		
2-(p-Acetamino)benzen-sulfonamido)benzophenon	Ph	CH <sub>3</sub> COMH	H	173-75	50	-	CH <sub>3</sub> CO: 2,00s	6,9-7,75m	9,96(s)		
2-(p-Toluensulfonamido)-5-chlor-benzophenon	Ph	Me	Cl	120-22	83	-	-	2,10s	6,7-7,75m	9,59(s)	

BAD ORIGINAL

3544409

Tabelle 1b: Substituierte 2-Benzensulfonamidophenyl-ketoxime (Formel I, X = NOH) 354409

Name	<sup>1</sup> H-NMR-Daten (in CDCl <sub>3</sub> /DMSO, HMDS)						
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Fp <sup>0</sup> C	Ausbeute R % d. Th.	R <sup>1</sup>	Aromaten- SO <sub>2</sub> NH = NOH protonen
2-(p-Toluensulfonamido)- acetophenonoxim	Me	Me	H	138-42	55	1,95s 2,24s - -	6,9-7,6m 11,16s 11,21s
2-(p-Ethylbenzensulfon- amido)acetophenonoxim	Me	Et	H	120-21	58	1,93s 1,10t -	2,55qu 6,6-7,65m 11,09s 11,17s
2-(p-Methoxybenzensulfon- amido)acetophenonoxim	Me	MeO	H	136-38	90	1,97s 3,68s - -	6,6-7,7 m 11,12s 11,32s
2-(p-Toluensulfonamido)- benzophenonoxim	Ph	Me	H	156-80	90	2,10+2,28s a) - -	6,55-7,8m 11,08s 11,28s
2-(p-Pentoxybenzensulfon- Ph C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	H	95-103	40	0,84+0,85t	1,1- 3,66+ 6,35-7,75m 10,86+	11,60s	10.
amido)benzophenonoxim				1,9m	3,82t		
2-(p-Decyloxybenzensulfon- Ph C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> O	H	104-05	65	0,84t 1,0- 3,68+ 6,4-7,9m	10,74s	c)	
amido)benzophenonoxim				1,8m	3,85t		
2-(p-Dodecyloxybenzensulfon- Ph C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> O	H	85-86	55	0,80t 1,0- 3,69+ 6,35-7,8m	11,0+ 11,57s		
fonamido)benzophenonoxim				1,8m	3,86t		
2-(p-Acetaminobenzensulfon- PhCH <sub>3</sub> CONH	H	129-30	55	CH <sub>3</sub> CO:2,05s 6,5-7,7m	11,23s		
amido)benzophenonoxim							
2-(p-Toluensulfonamido)-5- chlorobenzophenonoxim	Ph	Me	5-Cl	170-82	80	2,07+2,23s b) - -	6,3-7,7m 10,85s ?)
2-(p-Methoxybenzensulfon- amido)-5-nitro-benzo- phenonoxim	Ph	MeO	5-NO <sub>2</sub>	224-26	42	3,67s - -	6,5-8,3m c) c)

a) anti/syn-Gemisch 82 : 18 %

b) anti/syn-Gemisch 70 : 30 %

c) nicht auftindbar

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in tierexperimentellen Untersuchungen in vitro und in vivo ausgeprägte antiasthmatische, antiallergische bzw. antianaphylaktische, spasmolytische, antihypertensive Wirkungen zeigen. Die Prüfung auf die genannten pharmakologischen Eigenschaften erfolgte z. T. nach prinzipiell aus der Literatur bekannten Meßmethoden, die in modifizierter Form zur Anwendung kamen, und zwar an der isolierten Luftröhre vom Meerschweinchen, am isolierten Lungenstreifen vom Meerschweinchen, darunter an der Arachidonsäure-induzierten und der Kalzium-Ionophor-induzierten Kontraktion des isolierten Lungentreifens (vgl. Beispiel 15) und der isolierten Arteria pulmonalis (vgl. Beispiel 16), an der spezifisch-allergisch induzierten Bronchokonstriktion an Ovalbumin-sensibilisierten narkotisierten und künstlich beatmeten Meerschweinchen ("Meerschweinchenasthma" bzw. "Anaphylaxie des Meerschweinchens") sowie am isolierten menschlichen Bronchus (vgl. Beispiel 17, 18). M.W. Drazen et al., J. Clin. Invest. 63, 1 (1979); M.W. Schneider und J.M. Drazen, Amer. Rev. Resp. Dis. 121, 835 (1980); S.S. Yen und W. Kreutner, Agents Actions 10, 274 (1980); S.S. Yen, Prostaglandins 22, 183 (1981); Adcock, J.J.; Garland, L.G.; Brit. J. Pharmacol. 69, 167 (1980); W. Diamantis, J.L. Melton; D. Sofia u.a., Europ. J. Pharmacol. 56, 407 (1979); P. Andersson, Brit. J. Pharmacol. 77, 301 (1982); M.H. Saad und J.F. Burka, Eur. J. Pharmacol. 100, 13 (1984).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I führen zu einer vollständigen Hemmung der Ovalbumin-induzierten Asthmareaktion bei Ovalbumin-sensibilisierten Meerschweinchen. Diese Wirkung beim allergischen Asthma ist vergleichbar mit Ketotifen, einem modernen Antiasthmatikum, dessen molekularer Wirkungsmechanismus sich jedoch von dem der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheidet (s.u.). Die erfindungsgemäßen Verbindungen übertreffen das Ketotifen jedoch durch ein weitaus breiteres Indikationsfeld; d.h. in der Wirksamkeit auch bei nicht allergischen Formen des Asthma bronchiale. Weiterhin belegt die Hemmung der arachidonsäure-induzierten Kontraktion an der isolierten Arteria pulmonalis vom Kaninchen (Beispiel 16)

die antihypertensive und spasmolytische Wirkung.

Bei der Ganztiermethode handelt es sich um ein adäquates Tiermodell für Formen des Asthma bronchiale mit Beteiligung IgE- und IgG-vermittelter allergischer Reaktionen

[R. Andersson, Brit. J. Pharmacol. 77, 301 (1982)] Daher konnte geschlossen werden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch ausgeprägte entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen müssen. Diese Schlußfolgerung konnte an einem geeigneten tierexperimentellen Entzündungsmodell *in vivo*, dem carrageein-induzierten Ödem der Rattenpfote, entsprechend der Methode nach Winter und Mitarb.

[C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)] bestätigt werden (vgl. Beispiel 19). 2-(*p*-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim übte in diesem Entzündungsmodell bei einer Dosierung von 50 mg/kg Körpermasse i.p. starke, hoch signifikante Hemmwirkungen aus, die von keinem der herkömmlichen antiphlogistischen Pharmaka, wie z.B. Indomethacin, in Parallelansätzen der gleichen Versuchsserie übertroffen wurde.

Als molekularer Angriffspunkt für die pharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die Hemmung sowohl der Lipoxygenase als auch der Cyclooxygenase identifiziert. Es ist bekannt, daß die durch das Enzym Lipoxygenase gebildeten Metaboliten der Arachidonsäure an der Entstehung von entzündlichen und allergischen Prozessen beteiligt sind

[vgl. G.A. Higgs, C.M.R. Bac and S. Moncada, Leukotrienes and other Lipoxygenase products, Raven Press, New York 1982, S. 331, E.J. Goetzl, Immunology, 40, 709 (1980); Ford-Hutchinson et al. J. Pharm. Pharmacol., 32, 517 (1980); B. Samuelsson, Trends in Pharmacol. Sci., Mai 1980, 227; Borgeat et al., J. Med. Chem. 24, 121 (1981)]. Ebenso ist die Schlüsselrolle von Produkten der Cyclooxygenasereaktion, insbesondere den Prostaglandinen, bei Entzündungsvorgängen heute hinreichend gesichert [S. Moncada and J.R. Vane, Pharmakol. Rev. 30, 293 (1979)]. Die Hemmung der Lipoxygenase wurde überzeugend an einer geeigneten tierischen Lipoxygenase nachgewiesen, die nach dem

Verfahren von Rapoport und Mitarb. [S.M. Rapoport et al., Eur. J. Biochem. 96, 545 (1979)] aus Kaninchenretikulozyten isoliert wurde. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkten in einer Endkonzentration von 1 mM überwiegend Hemmungen von 90 % oder mehr (vgl. Beispiel 20). Die starken Hemmungen waren für einen Teil der erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei einer Endkonzentration von 0,1 mM nachweisbar. Durch Variation der Substanzkonzentration konnten die Titrationskurven der Hemmung und daraus die Halbhemmungskonzentrationen ( $I_{50}$ -Werte) ermittelt werden, Sie betrug z.B. für 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim 75  $\mu$ M. Da diese, wie auch viele der anderen erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihrer begrenzten Wasserlöslichkeit bei dieser Konzentration im *in vitro*-Testsystem ausfielen - sichtbar an einer deutlichen Trübung des Meßansatzes, ist zu vermuten, daß die wahren  $I_{50}$ -Werte weitaus geringer sind. Die Eignung der Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten als Modell für den molekular-pharmakologischen Wirkort der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde dadurch bewiesen, daß andere aus der Literatur bekannte Lipoxygenasehemmer wie z.B. 3-Amino-1-(3-trifluormethylphenyl)-pyrazolin, 5,8,11,14-Eikosatetraenoinsäure, 5,8,11-Eicosatriinsäure, Nordihydroguajaretsäure, Propylgallat, 4-Nitrokatechol und 3-tert.-Butyl-4-hydroxy-anisol dieses Enzym ebenfalls hoch wirksam hemmen. Die bisher bekannten Lipoxygenasehemmer erreichen jedoch nicht die antasthmatische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenso wurde das andere wichtige Enzym der Arachidonsäurekaskade, die Cyclooxygenase, die aus Samenblasen von Schafsböcken nach dem Verfahren von F.J.G. van der Ouderaa und M. Buytenhek, Methods in Enzymology 86, 60 (1982), isoliert wurde, mit einem  $I_{50}$ -Wert von 100  $\mu$ M gehemmt. In dieser Hinsicht sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vielen bisher bekannten entzündungshemmenden Arzneimitteln überlegen, die nur die Cyclooxygenase hemmen (z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin u.a.), woraus sich bei diesen bekannten Verbindungen unerwünschte pharmakologische Nebenwirkungen ergeben (z.B. ulcerogene, gastrotoxische und proasthmatische Wirkungen der Acetylsalicylsäure).

Da für die neuen Arzneimittel die Hemmung der Lipoxygenase als molekularer Angriffspunkt identifiziert wurde, wurde ihr Einfluß auf die Thrombozytenaggregation untersucht. Diese wird durch das über den Cyclooxygenaseweg der Arachidonsäurekaskade entstehende Thromboxan A<sub>2</sub> ausgelöst [siehe z.B. J.M. Bailey, Trends Biochem. Sci. 4, 68 (1979)]<sup>7</sup>.

Eine unerwünschte Thrombozytenaggregation tritt bei thrombotischen und Herzkreislauferkrankungen auf. Daher ist der Befund von außerordentlicher Bedeutung, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen die Thrombozytenaggregation je nach Versuchsbedingungen entweder vollständig hemmen oder reversibel machen (vgl. Beispiel 22). In den Experimenten wurde die Thrombozytenaggregation entweder durch Arachidonsäure oder durch den Plättchenaktivierungsfaktor (PAF-Acether) ausgelöst.

Die genannten Experimente belegen an geeigneten biologischen Modellen die antiasthmatischen, antiallergischen, antihypertensiven, spasmolytischen, antithrombotischen und antiinflammatorischen Effekte.

Von besonderer Bedeutung für den potentiellen Wert der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen als neue Arzneimittel ist die außerordentlich hohe biologische Verträglichkeit im Tierexperiment. Selbst bei der höchsten angewandten Dosis (6 g pro kg Körpermasse p.o.) konnte bei der Ratte keine akute Toxizität für 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim nachgewiesen werden (vgl. Beispiel 23).

Als Indikationsgebiete in der Human- und Veterinärmedizin können beispielsweise genannt werden:

1. Alle Formen des Asthma bronchiale einschließlich des infektbedingten Asthma bronchiale (intrinsic asthma), des exogen-allergischen Asthma bronchiale (extrinsic asthma) vom Typ I, II und IV nach Coombs und Gell R.R.A. Coombs und P.C.H. Gell: The classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Clinical aspects of immunology, ed. by P.G.H. Gell and R.R.A. Coombs,

S. 575, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968,  
des Analgetika-induzierten Asthma bronchiale (aspirin-induced asthma) des belastungsinduzierten Asthma bronchiale (exercise-induced asthma), des Kälteasthma, des irritativ-bedingten Asthma bronchiale und des psychogen-ausgelösten Asthma bronchiale.

2. Asthmoide Bronchitis und obstruktives Lungenemphysem sowie alle bronchokonstriktorischen Zustände, die als Begleitsymptom anderer Erkrankungen oder Nebenwirkung medizinischer Maßnahmen, z.B. Narkosekomplikationen oder bronchospastische Reaktionen nach Applikation beta-adrenerger Blockersubstanzen, auftreten.
3. Allergische Erkrankungen im weiteren Sinne, insbesondere:
  - atopische Dermatitis
  - allergische Rhinitis (saisonale Rhinitis, perenniale Rhinitis aber auch vasomotorische Rhinitis)
  - Urticaria
  - Angiooedem
  - Kontaktdermatitis (Kontaktekzem)
  - allergische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
  - allergische Conjunctivitis.
4. Alle Formen der Thrombose, sowohl zur Behandlung bestehender Thrombose (Thrombophlebitis) als auch zur Thromboseprophylaxe bei
  - chronisch-ischämischer Herzkrankheit
  - Nachbehandlung bei Myokardinfarkt
  - chronisch rezidivierende Thrombose
  - chronische Thrombophlebitis.
5. Der Einsatz als nichtsteroidale Antiphlogistika, wobei die Verbindungen der Formel I vor allem bei solchen entzündlichen Prozessen indiziert sind, bei denen die herkömmlichen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure, Salicylat u.a.), die einen Angriffspunkt außerhalb der Lipoxygenase aufweisen, ungenügende therapeutische Effekte zeigen, insbesondere bei

purulenten Entzündungen und bei rheumatischen und arthritischen Erkrankungen.

6. Alle Formen des arteriellen Hochdrucks, insbesondere auch des pulmomalen Hochdrucks (im Lungenkreislauf).
7. Spastische Zustände der glatten Muskulatur verschiedener Genese, insbesondere in verschiedenen Abschnitten des Verdauungs- und Urogenitaltraktes sowie der Blutgefäßmuskulatur.

Aufgrund anderer aus der Literatur bekannten pharmakologischen Wirkungen von Lipoxygenasehemmern lassen sich für die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I auch antiatherosklerotische, herzkreislaufprotektive, gastroprotektive sowie antimetastatische Wirkungen ableiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich als Wirkstoffe für oral, perlingual, rektal, parenteral, intravenös oder perkutan sowie als Aerosole oder Zerstäubungspräparate anwendbare Arzneimittel zur Behandlung von verschiedenen Formen des Asthma bronchiale sowie von Thrombose, rheumatischen, arthritischen und anderen entzündlichen Krankheiten.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen zeigt das 2-(p-Toluen-sulfonamido)-benzophenon-oxim besonders günstige pharmakologische Eigenschaften.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen. Unter nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Sirupe, Suppositorien,

Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, Sprays, Aerosole und Zerstäubungs-präparate für die inhalative Applikation (topische Anwendung nach dem Prinzip des Dinatriumchromoglykat). Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten; wie a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure, b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quartäre Ammoniumverbindungen, g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat, Natriumaurylsulfat und feste Polyethylen-glycole oder Gemische der unter a) bis i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opalisierungsmittel enthaltenden Überzügen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymer-substanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der eben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrover-kapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserumlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglycole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure/ oder Gemische dieser Stoffe).

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tie-

rische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine (z.B. Erdölfaktionen), Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylen-glycole, Silicone, Bentonite, Talkum, Kieselsäure und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Sprays, Puder und Zerstäubungspräparate können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie nicht toxische organische Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Dimethylsulfoxid, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Methylglycol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Cashewnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen. Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Dimethylsulfoxid, Ethylalkohol, Propylenglycol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiumhydroxid, Bentonit, Agar-Agar oder Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Für die Formulierung können auch Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrroliden) verwendet werden.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbes-

- 16 -  
19.

sernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eucalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 vorzugsweise von etwa 0,5 bis 90 Masse-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, z.B. Antihistaminika und Mastzelldegranulationshemmer.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen der Wirkstoffe mit den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sowie der pharmazeutischen Zubereitungen, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Krankheiten.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rektal, vorzugsweise oral, insbesondere als Aerosol oder Zerstäubungspräparate appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 100, vorzugsweise 0,1 bis 50 mg/kg Körpermasse je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem

- 17 - 20.

Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Wirkstoffmenge auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Menge Wirkstoff überschritten werden muß.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, sollen jedoch ihren Umfang in keiner Weise beschränken.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

###### 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim

14 g (0,04 Mol) 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon werden mit 6 g (~0,08 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 16 g Kaliumacetat (wasserfrei) in 100 ml Ethanol 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der filtrierten Lösung wird dann mit Wasser das farblose Oxim ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser, Fp. 156-180° (syn/anti-Gemisch).

##### Beispiel 2

###### 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim

29 g (0,1 Mol) 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon werden mit 17,5 g (0,25 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 50 g Kaliumacetat (wasserfrei) in 300 ml Ethanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die filtrierte Lösung wird dann mit Wasser versetzt und das ausgefällte Oxim aus Wasser/Ethanol umkristallisiert, Fp. 138-142°.

##### Beispiel 3

###### 2-(p-Ethylbenzensulfonamido)-acetophenon

6,75 g (0,05 Mol) 2-Amino-acetophenon in 50 ml getrocknetem Pyridin werden bei Raumtemperatur unter Umschütteln mit 12,2 g

(0,06 Mol) p-Ethylbenzensulfonylchlorid versetzt. Nach 5 - 10 Min. tritt Erwärmung ein und nach einiger Zeit fällt Pyridiniumsalz aus. Das Gemisch wird für 24 Stunden in einem geschlossenen Kolben stehen gelassen und dann auf Eis gegossen. Das abgeschiedene Keton wird abgesaugt und aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert, Fp. 125 - 128°.

#### Beispiel 4

##### 2-(p-Ethylbenzensulfonamido)-acetophenon-oxim

6,1 g (0,02 Mol) 2-(p-Ethylbenzen-sulfonamido)-acetophenon werden in 100 ml Ethanol mit 10 ml getrocknetem Pyridin und 3,1 g (0,044 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es scheidet sich ein Öl ab, das nach kurzer Zeit kristallisiert. Aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert, lag der Fp bei 120 - 121°C.

#### Beispiel 5

##### 2-(p-Pentoxybenzen-sulfonamido)-benzophenon

5 g (0,025 Mol) 2-Aminobenzophenon werden mit 7,8 g (0,03 Mol) p-Pentoxybenzen-sulfonylchlorid in 25 ml getrocknetem Pyridin bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben ca. 24 Stunden stehen gelassen. Danach wird auf Eis gegossen und es scheidet sich dabei zuerst häufig eine schmierige Substanz ab, die nach einigem Stehen fest wird und abgesaugt werden kann. Aus Ethanol oder n-Heptan umkristallisiert, zeigt das Keton einen Fp. von 94 - 95°C. Es wurde durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren charakterisiert.

#### Beispiel 6

##### 2-(p-Pentoxybenzen-sulfonamido)-benzophenon-oxim

4,2 g (0,01 Mol) 2-(p-Pentoxybenzen-sulfonamido)-benzophenon werden in 60 ml Ethanol mit 1,5 g (0,022 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 3 g Kaliumacetat 3 Stunden unter Rückfluß gekocht,

22.

danach wird heiß filtriert und mit heißem Ethanol nachgewaschen. Nach Einengen des Filtrats kristallisiert der Rückstand. Durch Umkristallisation aus einem Toluol-n-Heptan-Gemisch schmilzt das Oxim bei 95 - 103°C. Es wurde durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren charakterisiert.

Beispiel 7

2-(p-Dodecyloxybenzensulfonamido)-benzophenon

5 g (0,025 Mol) 2-Aminobenzophenon werden mit 10,8 g (0,03 Mol) Dodecyloxybenzensulfonylchlorid in 30 ml getrocknetem Pyridin bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben stehen gelassen. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Die anfangs schmierige Substanz kristallisiert nach mehrmaligem Erneuern der wäßrigen Phase und wird dann zuerst aus n-Heptan, nachfolgend aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert, Fp. 64 - 65°C.

Beispiel 8

2-(p-Dodecyloxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim

2,6 g (0,005 Mol) 2-(p-Dodecyloxybenzensulfonamido)-benzophenon werden in 30 ml Ethanol mit 1 g (0,014 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,5 g Kaliumacetat 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, heiß filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird aus n-Heptan umkristallisiert, Fp. 85-86°C.

Beispiel 9

2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon

6,75 g (0,05 Mol) 2-Aminoacetophenon werden in 50 ml getrocknetem Pyridin bei Raumtemperatur mit 12,2 g (0,06 Mol) p-Methoxybenzensulfonylchlorid versetzt, wobei nach wenigen Minuten eine leichte Erwärmung des Reaktionsgemisches auftritt und sich nach einiger Zeit Pyridiniumsalz abscheidet. Nach 24 stündigem Stehen in einem verschlossenen Kolben wird das Gemisch auf Eis gegossen und das abgeschiedene Keton aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert, Fp. 135°C.

• 23 •

Beispiel 10

2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim

6,1 g (0,02 Mol) 2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon werden in 100 ml Ethanol mit 3,1 g (0,044 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 10 ml getrocknetem Pyridin 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden dann im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das abgeschiedene Oxim fällt zuerst als Öl an, das nach kurzer Zeit fest wird und abgesaugt werden kann. Aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert, schmilzt es bei 136 - 138°C.

Beispiel 11

2-(p-Acetaminobenzensulfonamido)-benzophenon

2 g (0,01 Mol) 2-Aminobenzophenon, 2,5 g (0,011 Mol) p-Acetaminobenzensulfonylchlorid und 10 ml getrocknetes Pyridin werden in einem verschlossenen Kolben 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird auf Eis gegossen, wobei sich eine schmierige Substanz abscheidet, die durch mehrmaliges Erneuern der wässrigen Phase bald fest wird. Aus Ethanol umkristallisiert, Fp. 173 - 175°C.

Beispiel 12

2-(p-Acetaminobenzensulfonamido)-benzophenon-oxim

1,2 g (0,003 Mol) 2-(p-Acetaminobenzensulfonamido)-benzophenon werden in 20 ml Ethanol mit 0,45 g (0,0065 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 0,7 g Kaliumacetat unter Rückfluß 3 Stunden gekocht, dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit warmen Wasser versetzt und das zurückbleibende Oxim abgesaugt. Aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert wird ein Fp. von 129 - 130°C erhalten.

Beispiel 13

2-(p-Toluensulfonamido)-5-chlor-benzophenon

6,1 g (0,025 Mol) 2-Amino-5-chlor-benzophenon werden mit 4,8 g (0,025 Mol) p-Toluensulfonylchlorid in 30 ml getrocknetem Pyridin bei Raumtemperatur für 20 Stunden in einem verschlossen-

· 24 ·

senen Kolben stehen gelassen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und das abgeschiedene Keton aus Ethanol umkristallisiert, Fp. 120 - 122°C.

Beispiel 14

2-(p-Toluensulfonamido)-5-chlor-benzophenon-oxim

3,85 g (0,01 Mol) 2-(p-Toluensulfonamido)-5-chlorbenzophenon werden in 40 ml Ethanol mit 1,5 g (0,022 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 4,9 g Kaliumacetat 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel weitestgehend im Vakuum verdampft und der Rückstand mit warmen Wasser versetzt. Das zurückbleibende Oxim wird aus Ethanol umkristallisiert, Fp. 170 - 182°C (syn/anti-Gemisch).

Beispiel 15

Wirkung von 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim,

2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim, 2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim und von 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim auf die durch exogene Arachidonsäure ausgelöste Kontraktion des isolierten Meerschweinchenlungentreifens

Die Prüfung der Verbindung auf antiasthmatische Aktivität erfolgte an den isolierten Lungentreifen von Meerschweinchen nach aus der Literatur (M.H. Saad u. J.F. Burka, Europ. J. Pharmacol. 100, 13 (1984)) bekannten Meßmethoden in modifizierter Form. Die Messungen erfolgten im thermostatierten Organbad isoton unter Verwendung einer Kontraktionsmeßvorrichtung mit Hebelaufnehmer, Meßspule, Meßverstärker (induktive Messung mit Hilfe eines Hochfrequenzschwingkreises). Die Begasung erfolgte mit Luft. Die Suspensionslösung hatte folgende Zusammensetzung: 39,46 g NaCl, 2,2 g KCl, 6,07 g Tris, 1,0 g CaCl<sub>2</sub>, 9,9 g Glukose, 1,0 ml gesättigte MgCl<sub>2</sub>-Lösung, 43 ml 1 N HCl pro 5 l, pH 7,4.

Die Kontraktion wurde hierbei durch ansteigende Konzentrationen von Arachidonsäure (konzentrierte Lösung in Ethanol, in N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelagert) ausgelöst und kumulativ gemessen.

• 25 •

50  $\mu\text{M}$  der o.g. erfindungsgemäßen Verbindungen führten zu einer starken Reduktion und teilweisen Aufhebung der Kontraktionsantwort auf Arachidonsäure im Bereich von 0,1 - 100  $\mu\text{M}$  ("Metactoide Hemmung" nach "General Theory of Drug-Receptor-Interactions" von F.G. van den Brink in Kinetics of Drug Action ed. by J.M. van Rossum, Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1977, Kap. 4, S. 169-254). Die Ergebnisse sind in den Abb. 1a - 1d dargestellt. Aus dem Vergleich der Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Wirkstoffen (Tab. 2) geht hervor, daß sie selbst moderne Entwicklungen wie z. B. das lipoxygenasehemmende Antirheumatikum Benoxaprofen deutlich übertreffen.

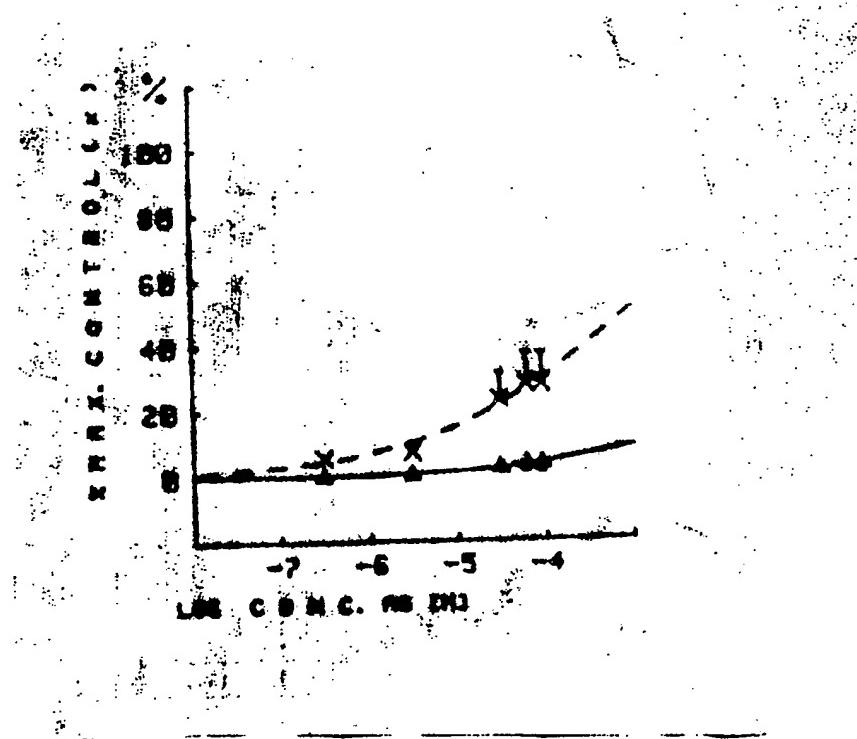


Abb. 1 a

Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Kontraktion durch 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim an der isolierten Lungenstreifen-Präparation des Meerschweinchen. Ordinate: Mittelwerte und Standardabweichung der 5-fach gemessenen normierten Kontraktionsantworten an Paarorganen im Parallelversuch nach Inkubation mit  $5 \times 10^{-5}$  M (durchgezogen) und ohne (gestrichelt) Testsubstanz.

Gleichzeitig wurde inkubiert mit Indometazin  $5 \times 10^{-6}$  M und Prothazin  $5 \times 10^{-6}$  M. Normierung der Einzelwerte: Kontraktion in mm, ausgedrückt in Prozent der maximalen Kontraktionsantwort des Präparats auf den Standardagonisten Azetylcholin. Abszisse: 10g M Badkonzentration für Arachidonsäure. Die normierten Meßdaten wurden mittels Computerprogramm an die im Text angegebene Modellfunktion angepaßt. Computerangepaßte Modellparameter und Güte der Anpassung:  
(- - - - -): S.A.Q. = 0,11 ED<sub>50</sub> =  $3,6 \times 10^{-4}$  M, nH = 0,666  
(- - - - ): S.A.Q. = 2,7 ED 50 =  $9,2 \times 10^{-4}$  M, nH = 0,383.  
Isotonische Kontraktion, modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung, 37°C, nH 7,4, 20 ml Organbad, Modell "Hoechst", kumulative Dosiszugabe des variierenden Agonisten im Flüssigkeitsverhältnis 1 : 100 g

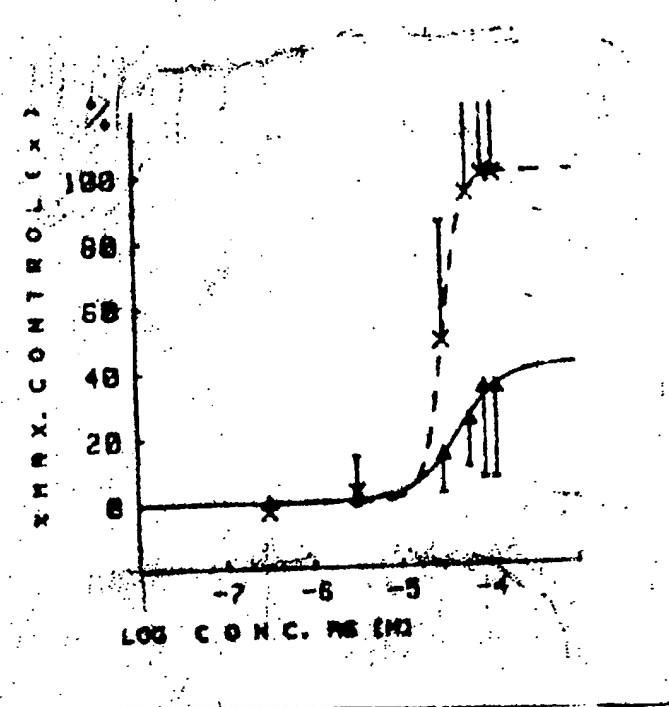


Abb. 1 b:

Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Kontraktion durch 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim an der isolierten Lungenstreifen-Präparation des Meerschweinchen. Identische Bedingungen wie in Abb. 1 a. Computerangepaßte Modellparameter und Güte der Anpassung: (—): S.A.Q. = 1,0  
 $ED_{50} = 4,5 \times 10^{-5}$  M, nH = 1,724 (- - -): S.A.Q. = 6,0  
 $ED_{50} = 3,1 \times 10^{-5}$  M, nH = 3,896.

- 20 -

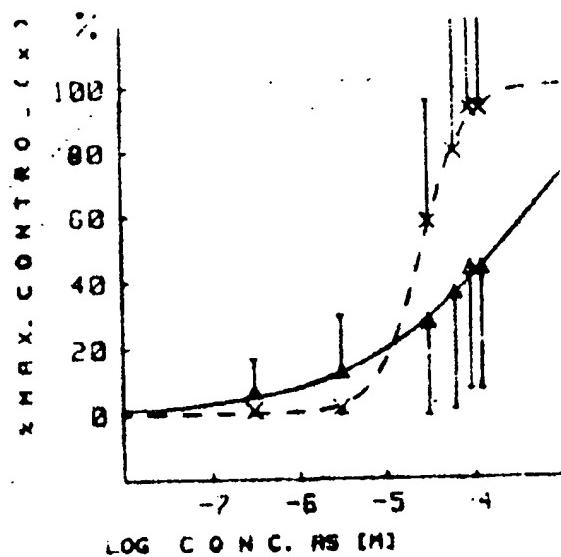


Abb. 1 c:

Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Kontraktion durch 2-(p-Methoxybenzen-sulfonamido)-benzophenon-oxim an der isolierten Lungentreifen-Präparation des Meerschweinchen. Identische Bedingungen wie in Abb. 1 a. Computerangepaßte Modellparameter und Güte der Anpassung: (-----): S.A.Q. = 4,9 ED<sub>50</sub> =  $4,5 \times 10^{-4}$  M, nH = 0,44 (---): S.A.Q. = 11,0 ED<sub>50</sub> =  $2,6 \times 10^{-5}$  M, nH = 1,722.

354409

- 29 -

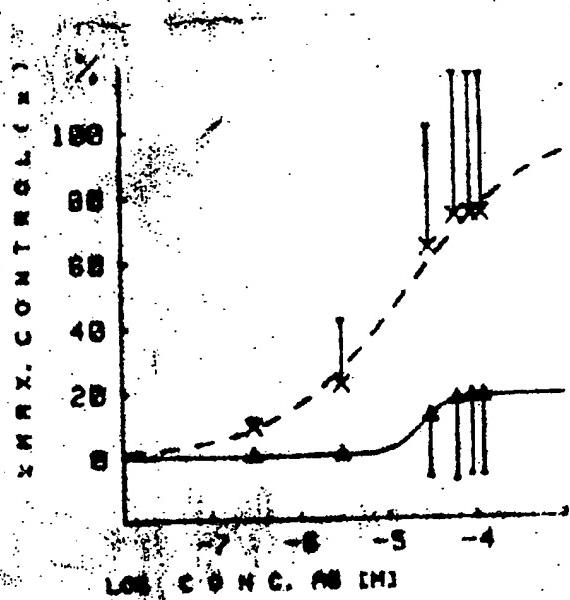


Abb. 1 d:

Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Kontraktion durch 2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim an der isolierten Lungentreifen-Präparation des Meerschweinchen. Identische Bedingungen wie in Abb. 1 a. Computerangepaßte Modellparameter und Güte der Anpassung: (-----): S.A.Q. = 8,0 ED<sub>50</sub> =  $2,4 \times 10^{-5}$  M, nH = 2,808 (---): S.A.Q. = 27,0 ED<sub>50</sub> =  $1,6 \times 10^{-5}$  M, nH = 0,599.

BAD ORIGINAL

Tabelle 2: Übersicht über die Wirkung von 2-Arylsulfonamido-benzo- und -acetophenon-oximen auf die arachidon-säureinduzierte Kontraktion<sup>1</sup> des isolierten Meerschweinchenlungenstreifens im Vergleich mit bekannten Wirkstoffen

Testsubstanz	Badkonzentration ( $\mu$ M)	Hemmung (%) der Kontrolle
Dinatriumcromoglykat (DSCG; Intal, bekannt)	50	0
Ketotifen (bekannt)	1	20
Benozaprofen (bekannt)	50	30
t-Butylhydroxyanisol (BHA bekannt)	100	45
BW 755C (bekannt)	50	50
2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim	50	60
2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim	50	65
Nordihydroguajaretsäure (NDGA, bekannt)	50	80
2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim	50	80
2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim	50	80

<sup>1</sup> alle Versuche in Anwesenheit von  $5 \cdot 10^{-6}$  M Indometazin und  $5 \cdot 10^{-6}$  M Prothazin.

• 31 •

Beispiel 16

Wirkung von 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim, 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim, 2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim und von 2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim auf die durch exogene Arachidonsäure ausgelöste Kontraktion der isolierten Pulmonalarterie vom Kaninchen

Die experimentelle Anordnung dieses Testsystems entspricht Beispiel 15.

Als Testobjekt dienten isolierte Streifen der Lungenarterie von Kaninchen.

Die Kontraktion wurde in Anwesenheit von 10  $\mu$ M Indometazin (Blockierung des Cyclooxygenasewegs der Arachidonsäureverwertung) durch ansteigende Konzentrationen von Arachidonsäure ausgelöst und kumulativ gemessen.

Jeweils 50  $\mu$ M der Testsubstanzen führten zu einer Reduktion der Kontraktionsantwort auf Arachidonsäure im Bereich von 0,1 - 100  $\mu$ M um 80 bis 85 % ("Metactoide Hemmung" nach "General Theory of Drug-Receptor-Interactions" von F.G. van den Brink in Kinetics of Drug Action ed. by I.M. van Rossum, Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1977, Kap. 4, S. 169 - 254).

Beispiel 17

Wirkung von 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim auf die Allergen-induzierte Bronchokonstriktion am sensibilisierten Meerschweinchen in vivo ("allergischen Meerschweinchenasthma")

Die Untersuchung erfolgte am männl. Meerschweinchen, 21 - 28 Tage nach Sensibilisierung mit 100 mg Al(OH)<sub>3</sub> und 100 µg Ovalbumin in 0,5 ml isotonischer Kochsalzlösung i.p. pro kg Körpermasse.

Methode modifiziert nach P. Andersson, Brit.J. Pharmacol. 77, 301 (1982).

Die Untersuchungen erfolgten in mehreren Serien mit jeweils unterschiedlichen Applikationsformen bzw. Dosen der zu untersuchenden Substanz an sensibilisierten männlichen Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 350-600 g, die aus verschiedenen Zuchten stammten.

Die Tiere wurden durch intraperitoneale (i.p.) Injektion mit 20 %iger Urethanlösung narkotisiert (1,3 g/kg KM). Danach wurden den Tieren ein flexibler Venenkatheter (Vena jugularis dextra) und eine Trachealkanüle (Ø 2,8 mm) gelegt. Die so vorbereiteten Tiere wurden in einem Tankrespirator in Rückenlage fixiert. Nach Relaxation mit Pavulon<sup>R</sup> (2 mg/kg KM) i.v. erfolgte die künstliche Beatmung im Tankrespirator mit einem rhythmischen Unterdruck ( $f = 16 \text{ min}^{-1}$ , I:E = 1:1,  $p = 2 \text{ kPa}$ ). An der nach außen geleiteten Trachealkanüle war eine Fleisch'sche Düse befestigt (Ø = 2,8 mm, l = 40 mm), über die mit einem Pneumotachographen (Fa. Hertel, Lengenfeld) die Atemparameter gemessen wurden (Strömungsgeschwindigkeit V und Atemzugvolumen V<sub>T</sub>).

Die Primärdaten wurden mit einem 12-Kanal-UV-Schreiber (Meßgerätewerk Zwönitz) aufgezeichnet.

Die Auswertung konnte auf das Volumensignal reduziert werden, da das Atemzugvolumen bei unserer standardisierten Beatmungstechnik eine repräsentative Größe zur Charakterisierung von

- 30 -

• 33 •

Veränderungen der Atemmechanik darstellt. Das mittlere Atemzugvolumen nach 3 Minuten Beatmung wurde als Ausgangswert ( $V_{TA}$ ) angesehen. Zur Kontrolle der Vitalität der Tiere wurde eine nichtstandardisierte EKG-Ableitung angelegt, über Monitor verfolgt und zusammen mit den Atemparametern registriert.

Die Bronchokonstriktionen wurden einheitlich mit einer i.v.-Injektion mit Eiklar (0,4 mg/kg KM) oder lyophyliisiertem Ovalbumin (4 mg/kg KM) ausgelöst. Vor Auslösung des ersten Bronchospasmus erhielten die Tiere (nach zufälliger Auswahl) die Vorbehandlung mit 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenonoxim. Die Vorbehandlung der Tiere erfolgte mit 2 Injektionen i.p. von fein gemörserter Testsubstanz aufgeschlämmt in Agar-Agar-, in Dosen von je 20 mg/kg Körpermasse 90 und 60 Minuten vor Versuchsbeginn.

Die Substanz führte bei 90 % der untersuchten Tiere zu einer kompletten Hemmung der Ovalbumin-induzierten Asthmareaktion. Alle Kontrolltiere hingegen starben nach einmaliger Applikation von 4 mg Ovalbumin i.v. nach protrahierend verlaufener schwerster asthmoider Reaktion im Atemstillstand infolge kompletter bronchialer Obstruktion.

Vergleichbare antiasthmatische, antiallergische bzw. anti-anaphylaktische Wirkungen am Ganztiermodell sind auch von modernen Antiasthmatisika wie Ketotifen und Dinatriumcromoglykat nicht bekannt [C. Armour u. D.M. Temple, Agents Actions 12, 285 (1982)].

354409

- 31 -

• 34 •

Beispiel 18

Wirkung von 2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim,  
2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim, 2-(p-  
Methoxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim, 2-(p-Toluensul-  
fonamido)-benzophenon-oxim auf den Basaltonus des isolierten  
menschlichen Bronchus.

Die experimentelle Anordnung dieses Testsystems entspricht  
Beispiel 15.

Als Testobjekt dienten isolierte Bronchialringe des Menschen.  
Bei kumulativer Dosiszugabe der Testsubstanzen kam es bei  
Badkonzentrationen von 1 - 10  $\mu$ M zu meßbaren dilatatorischen  
Wirkungen in einem Ausmaß von 10 - 30 % des maximalen  
Isoprenalineffektes.

- 32 -  
- 35 -

### Beispiel 19

#### Hemmung des Carrageeninödems der Rattenpfote

Das Carrageeninödem wird in der internationalen Literatur als Modellsystem für entzündungsauslösende (prophlogistische) Prozesse benutzt und bietet die Möglichkeit der in vivo-Testung von Substanzen auf entzündungshemmende (antiphlogistische) Aktivität. Die Testung erfolgte nach der international üblichen Methodik [C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)].

2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim wurde 10 Ratten i.p. in einer Dosis von 50 mg/kg Körpermasse bei gleichzeitiger Gabe von 0,1 ml 0,1 %iger Carrageeninlösung pro Tier appliziert. Das Ausmaß des Pfotenödems wurde nach der Applikation ständig gemessen und mit der Kontrollgruppe verglichen.

Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 3: Hemmung des Carrageeninödems durch 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim

Zeit (h)	Hemmung (%)
0,5	40 <sup>+</sup>
1	56 <sup>++</sup>
2	55 <sup>++</sup>
3	55 <sup>++</sup>
4	45 <sup>++</sup>
5	46 <sup>++</sup>

<sup>+</sup> signifikant mit P < 0,05

<sup>++</sup> signifikant mit P < 0,01

Beispiel 20Hemmung der Aktivität der Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten

Die Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten wurde nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren in elektro-phoretisch und immunologisch reiner Form erhalten [S.M. Rapoport et al., Eur. J. Biochem. 96, 545 (1979)]. Die Bestimmung der Lipoxygenaseaktivität erfolgte bei 25°C über die amperometrische Messung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs mittels einer Clark-Elektrode in folgendem System: 0,1 M Kaliumphosphat pH 7,4 mit 0,2 % Natriumcholat und 0,53 mM Linolsäure. Die Enzymkonzentration betrug im Meßansatz 25 nM. Die zu prüfenden Substanzen wurden in Methylglycol (frisch destilliert im Vakuum) gelöst und 10 min bei der Meßtemperatur mit dem Enzym in Abwesenheit von Natriumcholat und Linolsäure vorinkubiert. Die Verdünnungen der Verbindungen wurden so gewählt, daß die Endkonzentrationen an Methylglycol im Vorinkubationsansatz 2 % nicht überstieg; unter diesen Bedingungen traten keine nennenswerten Hemmungen in den Kontrollansätzen auf. Die Enzymreaktion wurde durch Zusatz von Natriumcholat und Linolsäure gestartet. Durch Variation der Wirkstoffkonzentration wurden die Titrationskurve der Hemmung und daraus die erforderlichen Konzentrationen für eine 50 %ige Hemmung ermittelt. Im Gegensatz zu den erfindungsgemäßen Verbindungen erwiesen sich die modernen Antiarthmatika Ketotifen und Dinitruckromoglykat auf die Retikulozytenlipoxygenase selbst in einer Endkonzentration von 1 mM als unwirksam.

3544409

- 34 -

37.

Tabelle 4: Hemmung der Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten

Verbindung	Halbwellemgs- konzentration ( $\mu$ M)
2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim	75
2-(p-Toluensulfonamido)-acetophenon-oxim	200
2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim	70
2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-acetophenon-oxim	160

BAD ORIGINAL

3544409

- 38 -

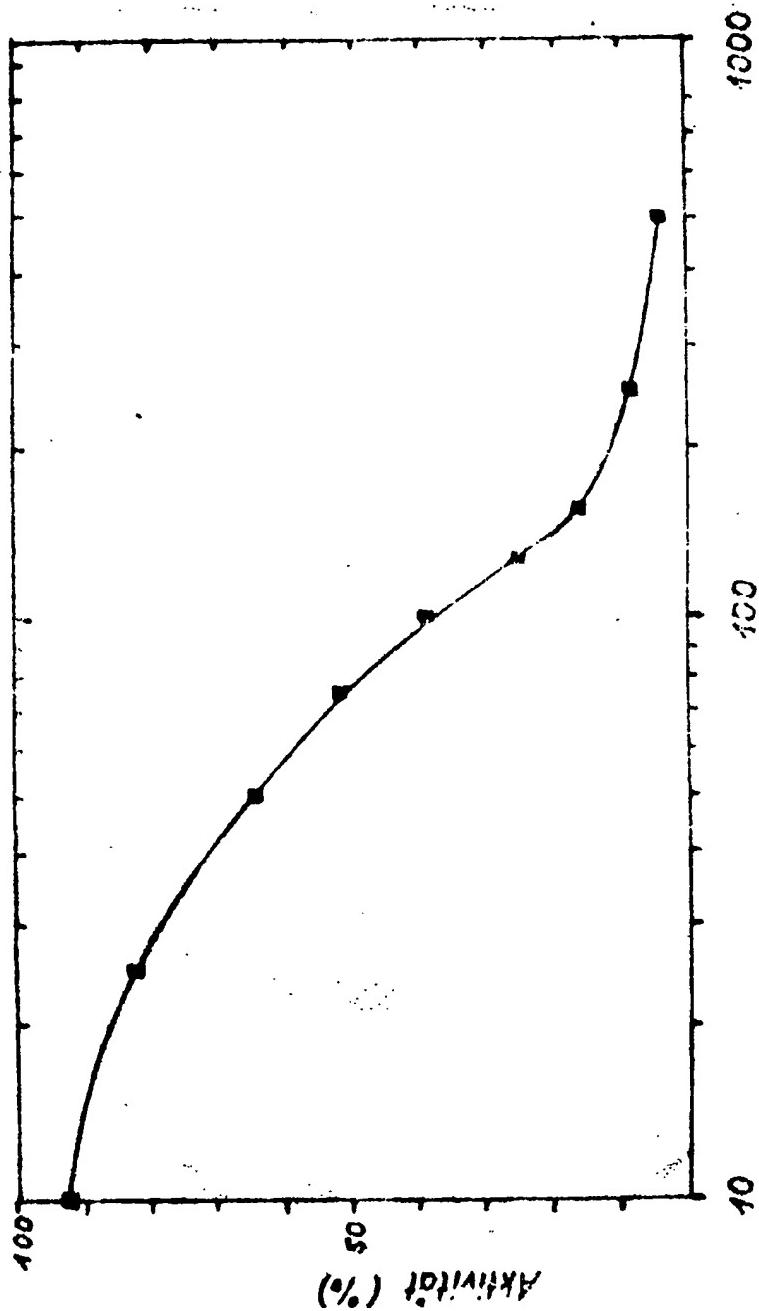


Abb. 2: Titrationskurve der Hemmung der isolierten Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten durch 2-(Toluen-sulfonamido)-benzophenon-oxim

BAD ORIGINAL

Beispiel 21Hemmung der isolierten Cyclooxygenase aus Schafssamenblasen durch 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim

Die Cyclooxygenase wurde aus Bläschendrüsen von etwa 9 Monate alten Schafsböcken nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren isoliert [J.F.G. van der Ouderaa und M. Buytenhek, Methods in Enzymology 86, 60 (1982)] und nach Aufbewahrung in flüssigem Stickstoff in geeigneter Verdünnung für die Testungen eingesetzt.

Die Meßansätze enthielten: 1,9 ml 0,1 M Tris-HCl, pH 8,0, 100 µl 100 mM Tryptophan, 100 µl 2,5 mM Arachidonsäure, 115 µg (1,66 nMol) Cyclooxygenase, und 20 µl der in Isoopropanol gelösten Testsubstanzen. Der Reaktionsstart erfolgte durch Zusatz von 20 µl 100 µM Hämin. Gemessen wurde der  $O_2$ -Verbrauch oxygraphisch mittels einer Clark-Elektrode mit Polypropylenfolie bei 29°C. Die Aktivität des Kontrollansatzes mit Lösungsmittel betrug 14,1 µmol  $O_2$ /mg min. Das Lösungsmittel übte selbst keinen Hemmeffekt auf die Kontrollaktivität aus. Ausgewertet wurde jeweils die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion.

Die Eignung des Enzympräparates und des Meßansatzes für die Testungen wurde durch adäquate Hemmungen durch verschiedene aus der Literatur bekannte Cyclooxygenasehemmsstoffe, wie z.B. Acetylsalicylsäure, Indometacin, Phenylbutazon u.a. nachgewiesen. In Abb. 2 ist die Titrationskurve für die Hemmung der Cyclooxygenase durch 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim dargestellt. Die Halbhemmungskonzentration betrug 100 µM.

- 37 - - 40 -

3544409

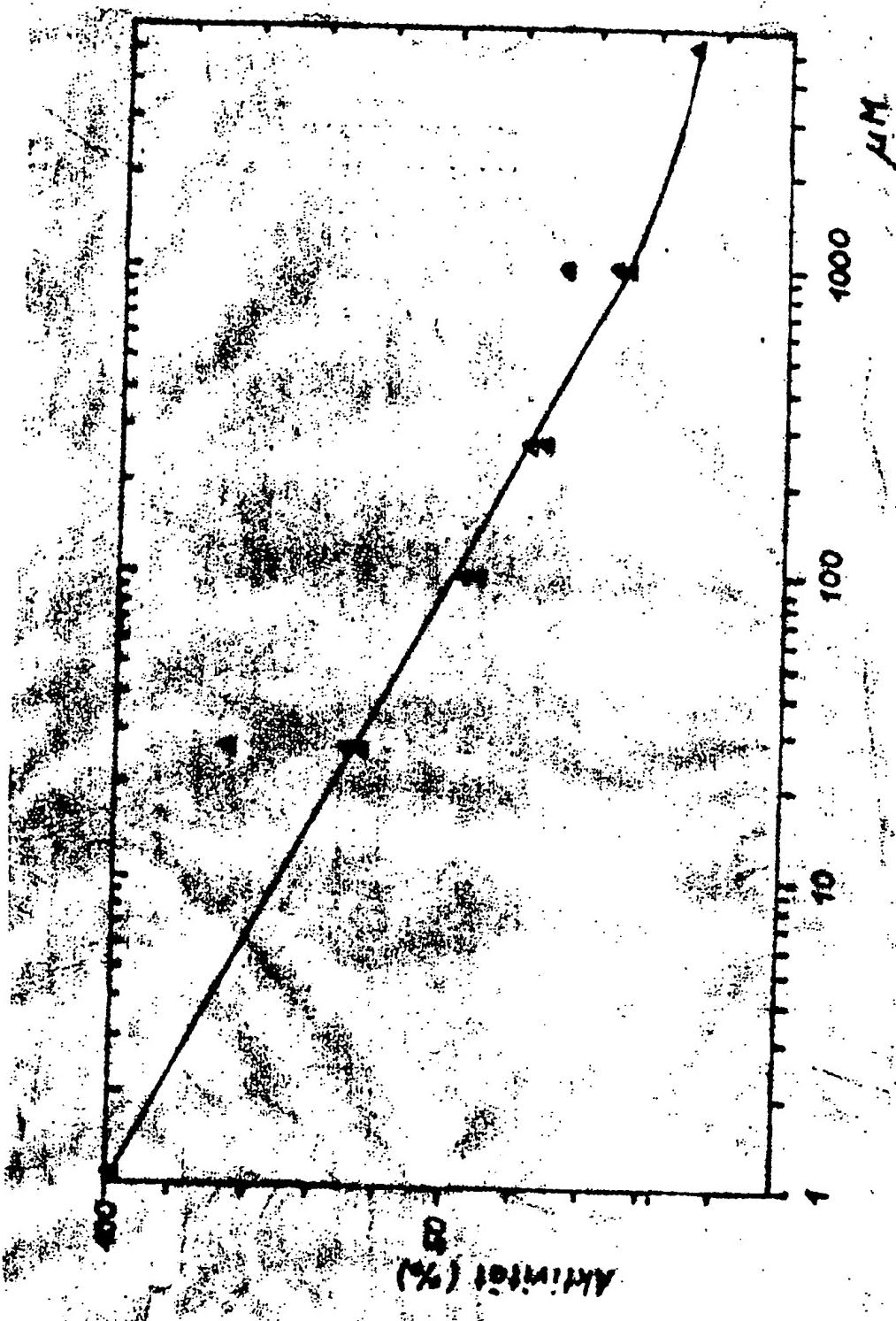


Abb. 3: Titrationskurve der Hemmung der isolierten Cyclo-oxygenase aus Schafssamenblasen durch 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim

Beispiel 22Hemmung der Arachidonsäure- oder PAF-induzierten Thrombozytenaggregation

Die Prüfung der Verbindungen auf entithrombotische und thrombolytische Aktivität erfolgte am authentischen Zellsystem des Menschen in vitro. Thrombozytenreiches Plasma aus dem Blut gesunder Spender wurde durch Zentrifugation bei 1000 x g erhalten. Die Messung der Thrombozytenaggregation erfolgte mittels eines Aggregometers aufgrund der diffusen Lichtstreuung bzw. der Lichtabsorption der entstehenden Zellaggregate. Das thrombozytenreiche Plasma wurde bei 37°C 3 min mit den Wirkstoffen vorinkubiert; danach wurde die Thrombozytenaggregation durch Zusatz von entweder 0,8 mM Arachidonsäure oder 1 µM Plättchenaktivierungsfaktor (PAF-Acether) ausgelöst. Die Ansätze wurden dabei mit einer Geschwindigkeit von 800 Umdrehungen/min gerührt. Je nach der verwendeten Wirkstoffkonzentration trat entweder eine starke Verzögerung oder eine vollständige Hemmung der Thrombozytenaggregation ein.

Bei der durch PAF-Acether ausgelösten Aggregation bewirkten alle untersuchten Verbindungen in einer Konzentration von 40 µM eine Auflösung der zunächst gebildeten Zellaggregate. Identische Effekte wurden beobachtet, wenn in gewaschenen Thrombozytensuspensionen die Aggregation mit 16 µM Arachidonsäure ausgelöst wurde. Aus diesem Verhalten geht hervor, daß die untersuchten Lipoxygenasehemmer die Thrombozytenaggregation in ihrer irreversiblen Phase blockieren und dadurch thrombolytisch aktiv sind.

So bewirkte z.B. 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim bei einer Konzentration von 44 µM eine Verzögerung der Aggregation um ca. 2 min, während 60 µM eine vollständige Hemmung verursachten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit anderen erfindungsgemäßigen Verbindungen sowie mit bekannten Lipoxygenasehemmern, wie z.B. 4-Nitrokatechol, erzielt.

42.

Beispiel 23

Bestimmung der akuten Toxizität von 2-(p-Toluensulfonamido)-benzophenon-oxim

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindung wurde nach einmaliger oraler Verabreichung an 15 weiblichen ( $172 \pm 13$  g) und 15 männlichen ( $171 \pm 11$  g) Ratten des Stammes Wistar (VEB Versuchstierproduktion Schönwalde) durchgeführt. Die Haltung der Versuchstiere erfolgte unter konventionellen Bedingungen mit künstlichem Lichtregime (12 h : 12 h) bei einer Raumtemperatur von  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  in Gruppen zu maximal 10 Tieren in Plastschalen ( $56,5 \times 37,5 \text{ cm}^2$ ) mit Gitteraufsatz und Hobelspanneinstreu. Den Tieren standen als Futter Standardpellets der Rezeptur R 13 (VEB Versuchstierproduktion Schönwalde) und Leitungswasser ad libitum zur Verfügung. Vor Applikation der Prüfsubstanz bestand eine ca. 16-stündige Nahrungskarenz. Die Prüfsubstanz wurde in Form einer 40-%igen Suspension in 0,5-%iger wässriger Lösung von Tylose 4000 P (VEB LAW) einmalig oral mit starrer Schlundsonde appliziert. Vor Herstellung der Suspension wurde die Testsubstanz im Porzellanmörser zerrieben, die durchschnittliche Partikelgröße betrug dann  $10,2 \mu\text{M}$ . Alle Versuchstiere erhielten eine Dosis von 6000 mg/kg Körpermasse; sie wurden über 14 Tage hindurch beobachtet. Die Versuchstiere beiderlei Geschlechts zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum keine auffälligen Symptome. Mortalität trat nicht auf. Die Höhe der verabreichten Dosis lässt auf gute Verträglichkeit der Substanz nach einmaliger Applikation schließen.

- 40 -

43.

Beispiel 24

2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-5-nitro-benzophenon-oxim

8,2 g (0,02 Mol) 2-(p-Methoxybenzensulfonamido)-5-nitro-benzophenon werden mit 2,8 g (0,04 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 7,9 g (0,08 Mol) wasserfreiem Kaliumacetat in 30 ml Ethanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Ethanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit 100 ml Wasser verrührt. Das ungelöste, kristalline Rohprodukt des Oxims wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach mehrfacher Kristallisation aus Eisessig bzw. Ethanol/Wasser erhält man 3,6 g des Oxims (43 % d. Th.) mit einem Schmelzpunkt von 224 - 26°C. Die Identität wurde durch Elementaranalyse, IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bewiesen.

Beispiel 25

2-(p-Decyloxybenzensulfonamido)-benzophenon-oxim

2,4 g (0,005 Mol) 2-(p-Decyloxybenzensulfonamido)-benzophenon werden in 50 ml Ethanol mit 1,0 g (0,014 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 3,0 g (0,03 Mol) wasserfreiem Kaliumacetat 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzt man mit 100 ml Wasser und läßt über Nacht stehen. Es werden 1,6 g (60 % d. Th.) eines Oxim-Rohproduktes vom Fp 90 - 95°C abgesaugt. Dieses Oxim wurde aus einem Gemisch Toluol/n-Hexan umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der analysenreinen Substanz liegt bei 104 - 105°C. Elementaranalyse, IR- und H-NMR-Spektren bestätigen die angegebene Struktur.